

10. Porras C, Rodriguez AC, Hildesheim A. et al. Human papillomavirus types by age in cervical cancer precursors: predominance of human papillomavirus 16 in young women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18(3): 863-365.

Робота поступила в редакцію 01.10.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616-002.5

Н. А. Мацегора, Л. П. Омелян, В. А. Гудзь, М. Г. Мельниченко

ОСОБЛИВОСТІ БЦЖ-УСКЛАДНЕНЬ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ ПІВДЕННОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

Одеський національний медичний університет

Summary. Matsegora N. A., Omelian L. P., Hudz V. A., Melnichenko M. H. **FEATURES OF BCG-COMPLICATIONS IN INFANTS OF THE SOUTH REGION OF UKRAINE.** – *Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail: nmatsegora@ukr.net.* **The objective:** to learn prevalence, character and features of BCG-complications in infants in Ukraine, particular, in the South region. According to literature values, complications of BCG vaccination, is a relatively thewidespread phenomenon. Today there is a tendency to progression of BCG-osteitis. Complications of BCG- vaccination more often (62,7 %) develop in boys and mainly they took place in winter, what is explained by immunity weakening. BCG-complications arise at the background of anaemia and heterospecific inflammatory diseases which must be considered "provoking" factors as to complications of inoculation.

Key words: BCG, complication, children.

Реферат. Мацегора Н. А., Омелян Л. П., Гудзь В. А., Мельниченко М. Г. **ОСОБЕННОСТИ БЦЖ-ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ЮЖНОГО РЕГИОНА УКРАИНЫ.** Цель работы – изучить распространенность, характер и особенности БЦЖ-осложнений у детей в Украине и мире, а также Южном регионе Украины. Установлено, что осложнения вакцинации БЦЖ, согласно данным мировой литературы, являются относительно распространенным явлением. На сегодня в мире наблюдается тенденция к прогрессирующему росту БЦЖ-оститов. Доказано, что осложнения вакцинации чаще (62,7 %) развиваются у мальчиков. Развитие осложнений преимущественно имело место зимой, что является свидетельством снижения уровня иммунитета в этот период года. БЦЖ-осложнения возникают на фоне анемии и неспецифических воспалительных заболеваний, которые нужно считать "провоцирующими" относительно осложнений вакцинации.

Ключевые слова: БЦЖ, осложнения, дети.

Реферат. Мацегора Н. А., Омелян Л. П., Гудзь В. А., Мельниченко М. Г. **ОСОБЛИВОСТІ БЦЖ-УСКЛАДНЕНЬ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ ПІВДЕННОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ.** Мета роботи – вивчити поширеність, характер та особливості БЦЖ-ускладнень у дітей в Україні та світі, а також Південного регіону України. Встановлено, що ускладнення вакцинації БЦЖ, згідно з даними світової літератури, є відносно поширеним явищем. На сьогодні у світі спостерігається тенденція до прогресуючого зростання БЦЖ-оститів. Доведено, що ускладнення вакцинації частіше (62,7 %) розвиваються у хлопчиків.

Розвиток ускладнень переважно мав місце взимку, що є свідченням зниження рівня імунітету у цей період року. БЦЖ-ускладнення виникають на фоні анемії та неспецифічних запальних захворювань, які потрібно вважати «провокуючими» щодо ускладнень щеплення.

Ключові слова: БЦЖ, ускладнення, діти.

Актуальність теми. Згідно міжнародних стандартів Україна відноситься до 27 країн світу, в яких зосереджено 85 % тягаря туберкульозу(ТБ), та посідає 4-е місце в світі за поширеністю хіміорезистентних форм ТБ серед хворих з новими випадками [1]. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу в усьому світі з кожним роком погіршується.

Причому, захворюваність на ТБ дітей у 2016 році, включно з новими випадками та рецидивами у віці до 14 років становила 8,8 на 100 тисяч населення (571 випадок), серед підлітків (15–17 років) – 20,4 на 100 тисяч (228 випадків) [1,2]. Тому проблеми українського суспільства позначилися у першу чергу на ураженні на ТБ, дитячого населення як найбільш чутливого до інфекційних хвороб.

Одним з найголовніших компонентів програми боротьби з туберкульозом серед дітей як в усьому світі, так і в Україні є імунізація – метод, що підвищує стійкість здорової людини до туберкульозної інфекції. Разом з тим, введення вакцини, яка являє собою штам ослаблених живих мікобактерій туберкульозу, може викликати розвиток низки ускладнень, частота їх за даними різних авторів знаходиться у межах 0,004 % - 2,5 % і навіть перевищує показник захворюваності дітей на туберкульоз. Відмічено, що останнім часом поряд із зростанням кількості «бежежитів» у вигляді «холодного абсцесу», пахвинного лімфаденіту, колоїдного рубця, спостерігається багато післявакцинальних ускладнень, як, наприклад, розвиток БЦЖ-оститів та генералізованої БЦЖ-інфекції з летальним наслідком[3].

Отже, актуальність обраного напрямку досліджень полягає у тому, що ситуацію з туберкульозу в усьому світі приборкати не вдається, натомість зростає кількість дітей молодшого віку із локальними шкіряними враженнями і навіть з оститами та генералізованою БЦЖ-інфекцією з летальним наслідком, які пов'язані зі щепленням проти туберкульозу. Все це викликає нагальну потребу щодо досконалого епідеміологічного аналізу поширеності та характеру ускладнень вакцинації, вивчення причин їх розвитку з метою подальшої розробки шляхів попередження останніх та зниження захворюваності на ТБ дітей.

Мета роботи. Вивчити поширеність, характер та особливості БЦЖ-ускладнень у дітей раннього віку в Україні та світі, а також Південного регіону України на підставі аналізу ускладнень первинної протитуберкульозної вакцинації дітей Одеської області в 2011–2016 рр., які перебували на лікуванні в хірургічному відділенні Одеської обласної дитячої клінічної лікарні та мали оперативне втручання з приводу розвитку різноманітних ускладнень вакцинації БЦЖ.

Матеріали та методи. Проведено статистичний аналіз епідеміологічних даних ускладнень після БЦЖ-вакцинації в Україні та світі, а також у 110 дітей Одеської області віком від 0 до 2 років за період з 2011 по 2016 роки, що фіксовані в історіях хвороб дітей, які перебували на лікуванні в хірургічному відділенні Одеської обласної дитячої клінічної лікарні та мали оперативне втручання з приводу розвитку різноманітних ускладнень вакцинації БЦЖ.

Результати та обговорення

За даними R. Awad (2001р.), про поширеність ускладнень вакцинації БЦЖ у світі найвищий рівень їх зареєстровано в Мідзонському районі Ізраїлю (25,2/1000), а найнижчий – у Газа Сіті. Рівні ускладнень в інших регіонах Ізраїлю (Rafah, Khan Younis і Північному) становили 19,4/1000, 17,2/1000 і 11,3/1000 відповідно. У структурі ускладнень лімфаденіти займали 98 %, абсцеси і виразки в місцях уведення – 2 % [9].

У Молдові за даними К. М. Яворського та співавторів (2003 р.), за останні 10 років зареєстровано 2 випадки БЦЖ-увейтів та 19 випадків БЦЖ-оститів у дітей [5], дисемінована БЦЖ-інфекція являє собою найбільш рідкісне ускладнення після щеплення (у середньому 1 випадок на 1 млн вакцинованих новонароджених).

За результатами епідеміологічних досліджень, загальна частота ускладнень первинної імунізації БЦЖ/БЦЖ-М досягає 11,2 на 100 тис. вакцинованих в цілому по Росії та 17,5 – у Москві, причому, із них на важкі ускладнення припадає 3,5-4,0 на 100 тис.

вакцинованих, що в 4 рази менше показника захворюваності на ТБ дітей у цій країні [6,7].

Результати дослідження, проведеного В.А. Бондар (2004 р.), перше місце серед післявакцинальних ускладнень посідає «холодний абсцес» (53,1 %), у 12,5 % дітей спостерігаються регіонарні лімфаденіти та БЦЖ-остеомиєліти; у 2 (2,2 %) – ураження очей; у 3 (9,4 %) – генералізована БЦЖ-інфекція з ураженням периферичних лімфатичних вузлів, кісток, печінки й селезінки. В умовах масової імунізації вакциною БЦЖ висока частота ускладнень призвела до того, що велика кількість дітей першого (рідше – другого) року життя потребують консервативного, а подеколи, й хірургічного лікування[8].

За останній час відзначається неухильне зростання числа дітей з розвитком БЦЖ-оститів [10]. За даними ретроспективних епідеміологічних досліджень, проведених в інших країнах світу (Фінляндія, Швеція, Данія, Ісландія, Норвегія, Фінляндія, Чилі), частота кісткових ускладнень вакцинації БЦЖ коливається в значних межах - від 3,2 до 73,0 на 100 000 вакцинованих [11, 12].

Частота БЦЖ остеомиєліту в Європі - 1,11 випадків на мільйон. У Швеції за 2 роки після початку реєстрації подібних ускладнень було зафіксовано 39 випадків оститів (1 випадок на 5000 вакцинацій) [10].

У ряді робіт констатується, що частота і тяжкість побічних реакцій на вакцину БЦЖ залежить від расової приналежності і спостерігається в межах певних етнічних груп (Lotte із співавт., 1984) [15]. Так, наприклад, особи шведської і фінської національності можуть мати істотно більш високий ризик розвитку БЦЖитів. Необхідно відмітити, що коли БЦЖ імунізацію новонароджених в Швеції було скасовано, захворюваність дітей на туберкульоз виросла в шість разів [16].

В умовах напруженої епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні зберігається актуальність вакцинації БЦЖ. Вакцини БЦЖ безпечні, однак при їх застосуванні існує ризик розвитку ускладнень. У Донецькій області з 2004 по 2008 р. питома вага ускладнень після імунізації не перевищувала 0,09 %, з 2008 по 2012 р. Відзначено її зростання до 0,6 %. Встановлено, що воно пов'язане з використанням вакцини БЦЖ «Statens Serum Institut» виробництва Державного серологічного інституту (Данія). У 2008 р. в регіонів перше були зареєстровані випадки БЦЖ-оститів на вакцину БЦЖ і БЦЖ-М (штам БЦЖ-1, Російська Федерація) [4,5].

У наукових дослідженнях, проведених співробітниками кафедри фтизіатрії з курсом клінічної алергології та імунології Вінницького національного медичного університету, показано, що загальна частота ускладнень після вакцинації у дітей Вінницької області становила 0,12 %. Ці показники в 6 разів перевищують регламентовані наказом № 233 МОЗ України від 1994 р. – 0,02 %. В дослідженнях найчастішим ускладненням вакцинації був під пахвинний лімфаденіт – 85 %, і його частота зросла на 5%. До того ж кількість ускладнень серед хлопчиків була більшою порівняно з дівчатками. Серед дітей Вінницької області найвища частота ускладненого перебігу вакцинації БЦЖ спостерігалася у мешканців міста Вінниця.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Нами обстежено 110 дітей з наявністю ускладнень вакцинації, які направлялися до хірургічного відділення Одеської обласної дитячої клінічної лікарні. Серед обстежених переважали хлопчики – 69 (62,7 %), дівчаток було 41 (37,3 %) – $P < 0,05$. За віковим складом хворі поділялися на такі групи: до 6 міс. життя - 53 (48,2 %) дітей, 7-12 міс – 30 (27,3 %), 1-1,5 року – 27 (24,5 %). Тобто, переважна більшість хворих із місцевими ускладненнями БЦЖ була у віці до 6 міс – 48,2 %, що може свідчити про суттєво знижений імунітет саме у дітей цього віку.

Серед обстежених дітей найчастіше щеплення проводилися взимку та восени (65,9 %). Щеплення проводилися на 3-4 добу. Ускладнення після вакцинації також частіше спостерігалися взимку – 38 (34,5 %) дітей. Ці дані можна пояснити зменшенням вітамінізації та інсоляції у зимово-весняний період, що супроводжується зниженням імунітету.

За локалізацією процесу виявлено, що частіше (у 97 досліджених, що склало 88,2 %) зустрічалося враження пахвових лімфовузлів зліва, які були регіонарними і найближчими до зони введення мікобактерій БЦЖ. Холодний абсцес діагностувався у 10 (9,1 %) дітей. У 3 (2,3 %) хворих виявлено враження надключичних лімфовузлів зліва. При морфологічному дослідженні виявляли грануляційну тканину та гнійно-некротичні казеозні маси сірого кольору з жовтуватими включеннями. При гістологічному вивченні - багатоядерні клітини

Пирогова-Лангханса з некротичними змінами у центрі, та густу лімфоцитарну інфільтрацію.

Крім того в процесі вивчення стану хворих дітей виявлені супутні патологічні процеси. Так, анемія спостерігалася у найбільшій кількості хворих – у 25 (22,3 %) дітей. На другому місці за частотою діагностовані різноманітні запальні захворювання – у 5 (4,5 %) хворих. Зустрічалися також неврологічні захворювання – 3 (2,7 %) осіб. Визначені ознаки загальмованого перинатального імунітету з'явилися підґрунтям підвищеної місцевої чутливості до штаму БЦЖ.

Висновки

1. Ускладнення вакцинації БЦЖ, згідно з даними світової літератури, є відносно поширеним явищем, що коливається у різних регіонах від 0,004% до 2,5% вакцинованих дітей.

2. Поряд із зростанням кількості «бецежитів» у вигляді «холодного абсцесу», пахвинного лімфаденіту, колоїдного рубця, спостерігається багато післявакцинальних ускладнень від БЦЖ-оститів до генералізованої БЦЖ-інфекції з летальним наслідком.

3. Ускладнення БЦЖ-щеплень частіше (62,7%) розвиваються у хлопчиків. Отже, вони є групою ризику для цих ускладнень.

4. Розвиток ускладнень переважно мав місце взимку (34,5%), що є свідченням зниження рівня імунітету у цей період року, на що потрібно звертати увагу дільничним педіатрам та сімейним лікарям при проведенні вакцинзації.

5. БЦЖ-ускладнення найчастіше виникають на фоні анемії (22,3 %) та неспецифічних запальних захворювань (4,5 %), які потрібно вважати «провокуючими» щодо ускладнень щеплення.

Література:

1. Наказ МОЗ № 620 від 4.09.2014р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на туберкульоз».

2. Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення України [Текст] / О. І. Білогорцева // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3, дод. – С. 66–70.

3. Біломеря Т. А. Ускладнення у дітей після БЦЖ-вакцинації // Т. А. Біломеря, Г.М. Коломійцева, Т. А. Кирилова, Л. В. Скрипка, Н. В. Юрінок // Інфекційні хвороби. – 2011. - №1 (63). – С.53-55.

4. Журило И. П. Поствакцинальные БЦЖ-осложнения в детской хирургической практике // Журило И.П., Черкун А.В., Латышов К.В. // Хірургія дитячого віку. - 2012.- № 4.- С. 70-75.

5. Яворский К.М., Болотникова В.А., Кульчицкий С.С. и соавт. Частота и клинические проявления диссеминированной БЦЖ-инфекции // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 417.

6. Севостьянова Т.А. Мониторинг осложненной вакцинации БЦЖ, БЦЖ-М в Российской Федерации / Т.А. Севостьянова, В.А. Аксенова, А.В. Гордина. // Фтизиатрия и пульмонология – 2011 – № 2 (2) – С.86-87.

7. Аксенова В.А. Современные подходы к вакцинации против туберкулеза // Вакцинация. – 2002. – № 1 (19).

8. Бондарь В.А., Стерликов С.А., Пучков К.Г. Поражение глаз как возможное осложнение вакцинации БЦЖ в современных условиях // Eyenews.ru © 2001-2004.

9. Awad R. BCG vaccine and post-BCG complication among in fantsin Gaza Strip, 1999. East Mediter Health J 2001; 7 (1-2): 211-20.

10. BCG Vaccine Efficacy Persists for 50 to 60 Years // Medscape Medical News 2004. (<http://www.medscape.com/viewarticle/475012>).

11. Bolger, T. Complications associated with the bacilli Calmette–Guérin vaccination in Ireland / T. Bolger., M. O'Connell, A. Menon, K.Butler // Arch. Dis. Child. – 2006. – V.91(7). – P.594-7.

12. Fuller, C. L. In situ study of abundant expression of proinflammatory chemokines and cytokines in pulmonary granulomas that develop in cynomolgus macaques

experimentally infected with *Mycobacterium tuberculosis* / C. L. Fuller, J. L. Flynn, T. A. Reinhart // *Infection and Immunity* – 2003. – Vol. 71,12 – P. 7023–7034.

References:

1. Nakaz MOZ № 620 vid 4.09.2014r. «Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoi) ta tretinnoi (visokospecializovanoi) medichnoi dopomogi hvorim na tuberkul'oz».
2. Bilogorceva O. I. Epidemiologichna situacija shhodo tuberkul'ozu u ditej ta pokazniki protituberkul'oznoi roboti sered ditjachogo naselennja Ukraïni [Tekst] / O. I. Bilogorceva // *Ukraïns'kij pul'monologichnij zhurnal*. – 2013. – № 3, dod. – S. 66–70.
3. Bilomerja T. A. Uskladnennja u ditej pislja BCZh-vakcinacii // T. A. Bilomerja, G.M. Kolomijceva, T. A. Kirilova, L. V. Skripka, N. V. Jurinok // *Infekcijni hvorobi*. – 2011. - №1 (63). – S.53-55.
4. Zhurilo I. P. Postvakcinal'nye BCZh-oslozhnenija v detskoj hirurgicheskoy praktike // Zhurilo I.P., Cherkun A.V., Latyshov K.V. // *Hirurgija ditjachogo viku*. - 2012.- № 4.- S. 70-75.
5. Javorskij K.M., Bolotnikova V.A., Kul'chickij S.S. i soavt. Chastota i klinicheskie projavlenija disseminirovannoj BCZh-infekcii // *Ukraïns'kij pul'monologichnij zhurnal*. – 2003. –№ 2. – S. 417.
6. Sevost'janova T.A. Monitoring oslozhnenij vakcinacii BCZh, BCZh-M v Rossijskoj Federacii / T.A. Sevost'janova, V.A. Aksenova, A.V. Gordina. // *Ftiziatrija i pul'monologija* – 2011 – № 2 (2) – S.86-87.
7. Aksenova V.A. Sovremennye podhody k vakcinacii protiv tuberkuleza // *Vakcinacija*. – 2002. – № 1 (19).
8. Bondar' V.A., Sterlikov S.A., Puchkov K.G. Porazhenie glaz kak vozmozhnoe oslozhnenie vakcinacii BCZh v sovremennyh uslovijah // *Eyeneews.ru* © 2001-2004.
9. Awad R. BCG vaccine and post-BCG complication among in fantsin Gaza Strip, 1999. *East Mediterr Health J* 2001; 7 (1-2): 211-20.
10. BCG Vaccine Efficacy Persists for 50 to 60 Years // *Medscape Medical News* 2004. (<http://www.medscape.com/viewarticle/475012>).
11. Bolger, T. Complications associated with the bacilli Calmette–Guérin vaccination in Ireland / T. Bolger., M. O'Connell, A. Menon, K.Butler // *Arch. Dis. Child*. – 2006. – V.91(7). – P.594-7.
12. Fuller, C. L. In situ study of abundant expression of proinflammatory chemokines and cytokines in pulmonary granulomas that develop in cynomolgus macaques experimentally infected with *Mycobacterium tuberculosis* / C. L. Fuller, J. L. Flynn, T. A. Reinhart // *Infection and Immunity* – 2003. – Vol. 71,12 – P. 7023–7034.

Работа поступила в редакцию 15.10.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования